

# 脊髄虚血による運動神経細胞死に対するサイクロスポリンの神経保護作用について

著者	佐藤 港
号	3331
発行年	2004
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22710">http://hdl.handle.net/10097/22710</a>

氏 名（本籍）	佐 <sup>さ</sup> 藤 <sup>とう</sup> 港 <sup>みなと</sup>
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 3 3 3 1 号
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	平 成 3 年 3 月 31 日 東北大学医学部医学科卒業
学 位 論 文 題 目	脊髄虚血による運動神経細胞死に対するサイクロ スポリンの神経保護作用について

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教授 加 藤 正 人	教授 佐々木 英 忠
	教授 糸 山 泰 人	

# 論文内容要旨

## 背景

脊髄虚血は様々な原因で引き起こされ、時に対麻痺を生じる。その理由は脊髄運動神経細胞が虚血に対して脆弱なためである。虚血による脊髄損傷を軽減、治療するために種々の方法が試みられ報告されてきたが、治療方法として確立されたものはない。本研究では免疫抑制剤として用いられているサイクロスポリンの薬理作用に着目し、虚血による脊髄運動神経細胞障害に対する治療の可能性について検討した。

## 方法

28羽の日本白ウサギを対象とし、7羽ずつ無作為に以下4群に分けた。S群（偽手術施行群）、A群（サイクロスポリン非投与群）、B群（サイクロスポリン 2.5 mg/Kg 投与群）、C群（サイクロスポリン 25 mg/Kg 投与群）。脊髄虚血モデルは腎動脈分岐直下で大動脈を15分間バルーンカテーテルにより閉塞し作成した。サイクロスポリン投与は虚血解除30分後に開始した。虚血再灌流後7日間神経学的機能を観察し、その後脊髄を取り出し病理標本を作成、hematoxylin-eosin (H & E) 染色後、光学顕微鏡で脊髄腹側の生存している運動神経細胞の数を計測した。

別のシロウサギ27羽を用いて同様に脊髄虚血モデルを作成した。虚血解除後、生食のみを投与した群とサイクロスポリン 25 mg/Kg を投与した群を作成し、それぞれ虚血再灌流後4, 8, 12, 24時間後に脊髄を迅速に取り出し凍結切片を作成した。それを用いて neuronal nitric oxide synthase (nNOS) を免疫染色し発現状態を比較した。

## 結果

虚血再灌流7日目において、A群では全てのウサギが対麻痺を起こしたままであったが、B群、C群では様々な程度で運動機能の回復が見られた。特にC群では大部分のウサギが虚血モデル作成前と同様の状態まで回復した。病理標本上、生存している運動神経細胞数はA群と比較しC群では有意に高かった。また生存運動神経細胞数が多いほど運動機能回復の程度も良好であった。サイクロスポリン投与群では非投与群と比較して虚血再灌流後 nNOS の発現の抑制が見られた。

## 結論

本実験結果より、脊髄虚血による神経損傷に対してサイクロスポリン投与は有効であると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究ではサイクロスポリンの薬理作用に着目し、虚血による脊髄運動神経細胞障害に対する治療の可能性について検討した。

方法：28羽の日本白ウサギを対象とし、7羽ずつ無作為に以下4群に分けた。S群（偽手術施行群）、A群（サイクロスポリン非投与群）、B群（サイクロスポリン 2.5 mg/Kg 投与群）、C群（サイクロスポリン 25 mg/Kg 投与群）。脊髄虚血モデルは腎動脈分岐直下で大動脈を15分間バルーンカテーテルにより閉塞し作成した。サイクロスポリン投与は虚血解除30分後に開始した。虚血再灌流後7日間神経学的機能を観察し、その後脊髄を取り出し病理標本を作成、hematoxylin-eosin（H & E）染色後、光学顕微鏡で脊髄腹側の生存している運動神経細胞の数を計測した。別のシロウサギ27羽を用いて同様に脊髄虚血モデルを作成した。虚血解除後、生食のみを投与した群とサイクロスポリン 25 mg/Kg を投与した群を作成し、それぞれ虚血再灌流後4, 8, 12, 24時間後に脊髄を迅速に取り出し凍結切片を作成した。それを用いて neuronal nitric oxide synthase（nNOS）を免疫染色し発現状態を比較した。

結果：虚血再灌流7日目において、A群では全てのウサギが対麻痺を起こしたままであったが、B群、C群では様々な程度で運動機能の回復が見られた。特にC群では大部分のウサギが虚血モデル作成前と同様の状態まで回復した。病理標本上、生存している運動神経細胞数はA群と比較しC群では有意に高かった。また生存運動神経細胞数が多いほど運動機能回復の程度も良好であった。サイクロスポリン投与群では非投与群と比較して虚血再灌流後 nNOS の発現の抑制が見られた。本実験結果より、脊髄虚血による神経損傷に対してサイクロスポリン投与は有効であると考えられた。

以上の諸点より、本研究は学位に十分値するものと判断される。